

# Folyamatos kristályosítási eljárás fejlesztése impinging jet módszerrel

TARI TÍMEA\*, AIGNER ZOLTÁN

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet, H-6720 Szeged, Eötvös u. 6.

\*Levelezési cím: tari.timea@pharm.u-szeged.hu

## Summary

TARI, T., AIGNER, Z.: *Development of continuous crystallization process using impinging jet method*

**Introduction:** Nowadays, in pharmaceutical industry, it is a great challenge to convert technologies from batch to continuous mode. Our aim was to develop a continuous antisolvent crystallization method using impinging jet nozzles in case of glycine as model material and optimize the crystallization parameters for high quality product.

**Methods:** Impinging jet mixer was applied in non-submerged mode in a double-walled crystallization reactor, and samples were separated from the crystallized product at given intervals during continuous crystallization. Properties of the samples were examined by several analytical methods (laser diffraction particle size analyser, light microscopic image analysis system, scanning electron microscope, differential scanning calorimetry, powder X-ray diffraction, etc.)

**Results:** Morphology, average particle size, particle size distribution, residual solvent and additive potassium quantity of the continuous crystallized products were not changed significantly compared to the batch process. The main polymorph was the  $\alpha$  form, during progression of crystallization, increasing of small amount of  $\beta$ -polymorphic form was observed. Percentage yield was improved compared to the batch crystallization method.

**Conclusion:** It was found, that the continuous impinging jet crystallization is suitable for producing of high quality, uniform product in large quantity. The method also proved to be reproducible.

**Keywords:** continuous crystallization, impinging jet, glycine, crystal habit, polymorphism

## Összefoglalás

**Bevezetés:** A gyógyszeriparban manapság nagy kihívást jelent a hagyományos szakaszos technológiák átalakítása folyamatos eljárásokká. Jelen munkánkban célunk volt egy folyamatos antisolvens kristályosítási módszer fejlesztése impinging jet technikával, glicin modell anyag esetében, és a kristályosítási paraméterek optimalizálása magas minőségű termék előállítása céljából.

**Módszerek:** Az impinging jet egységet a dupla-falú kristályosító reaktoron kívül elhelyezve („non-submerged” mód) alkalmaztuk, és a folyamatos kristályosítás során a kristályosított termékből adott időközönként mintákat különítettünk el. A termékminták tulajdonságait számos analitikai módszerrel vizsgáltuk (lézer diffrakciós szemcseméret analízis, fénymikroszkópos képanalízis, pásztázó elektronmikroszkóp, differenciális pásztázó kaloriméter, por-röntgen diffraktométer, stb.)

**Eredmények:** A folyamatos kristályosítással készült termék morfológiája, átlagos szemcsemérete, szemcseméret-eloszlása, maradékoldószer- és additív-tartalma nem változott a szakaszos előállítással készített termékhez képest. A kristályosított termék  $\alpha$ -polimorf volt, mellette a folyamat előrehaladása során a  $\beta$ -polimorf forma kismértékű növekedését detektáltuk. A kitermelési százalék javult a szakaszos módszerhez képest.

**Összegzés:** Megállapítottuk, hogy a folyamatos impinging jet kristályosítás alkalmas reprodukálható, egyenletes minőségű, nagy mennyiségű termék előállítására.

**Kulcsszavak:** folyamatos kristályosítás, impinging jet, glicin, kristály habitus, polimorfia

## 1. Bevezetés

A gyógyszeriparban manapság egyre inkább teret hódít a folyamatos technológiák kialakítása mind a kutatás-fejlesztés, mind a gyártás területén. A folyamatos eljárásnak számos előnye van a korábban alkalmazott szakaszos módszerekkel szemben, amelyek közül legmeghatározóbbak a költségek, az idő- és a helyigény jelentős csökkentése [1, 2]. A

folyamatos módszer egységesebb terméket eredményez, hiszen a gyártási tételek közötti minőségi különbségek kiküszöbölhetőek, jobb kitermelés érhető el, a minőségi ellenőrzés könnyebben megvalósítható, az automatizálásuk egyszerűbben kivitelezhető [3, 4].

A hagyományos kristályosítási eljárások fejlesztése laborméretű reaktorokban kezdődnek, és a jelentős méretnövelés során nem minden esetben

vihetők át egyszerűen az optimális paraméterek ipari méretekre. Nagyobb gyártási mennyiség eléréséhez nagy méretű reaktorok, drága készülékek szükségesek, melyeknek tisztítása időigényesebb, minden külön lépést validálni szükséges. A felsoroltak mindegyike a gyártásból kiesett időt jelentik. Folyamatos kristályosítás során elegendő egy kisméretű reaktor használata, hiszen a termék eltávolítása folyamatosan történik, használatuk gazdaságosabb [5-7]. Célszerű tehát a már létező és engedélyezett szakaszos eljárást átalakítani folyamatos módszerre, hiszen a megalkotott tervezési tér („design space”) elemeit követve biztosítható az állandó minőségű termék, és lehetőség nyílik a mai szigorú szabályozások mellett is a gyorsabb engedélyeztetési eljárásra [8]. A megfelelő kristályosítási módszer megválasztásával pénz és energia spórolható, hiszen ha már a hatóanyaggyártás során optimális tulajdonságokkal rendelkezik a termék, nincs szükség további utóműveletek elvégzésére (pl. szemcseméret csökkentés, frakcionalizálás, egyéb technológiai műveletek) [9, 10].

A kristályhabitus, mint a szemcseméret, -felület és -alak, nagymértékben befolyásolja a hatóanyagok gyógyszerformába történő feldolgozhatóságát [11]. A kis átlagos szemcseméret és a szűk szemcseméret-eloszlás gyakori követelmény a rossz vízoldékonyságú (Biopharmaceutics Classification System, BCS II. csoportba tartozó) hatóanyagok esetében. Ezek a paraméterek befolyásolhatják az oldódási sebességet, biohasznosíthatóságot, stabilitást, a tablettákban a hatóanyagok eloszlottságának egységességét [12, 13]. A megfelelő kerekdedségű és sima felszínű szemcsék agglomerációra kevésbé hajlamosak, így szűrhetőségük és porreológiai, folyási tulajdonságuk is kedvezőbbek. A szemcsék habitusa aditívek hozzáadásával is módosítható, hiszen az aditívek szelektíven gátolják vagy elősegítik az egyes kristályoldalak növekedését többféle mechanizmuson keresztül. Hatásuk függ többek között az anyagi minőségüktől és koncentrációjuktól, továbbá befolyásolhatják a hatóanyagok polimorfiját, ezzel oldékonyságukat, a készített tabletták szilárdságát, hatékonyságát [14-16].

Impinging jet (IJ, „összeütköző sugarak”) antiszolvens kristályosítás során a hatóanyagot tartalmazó telített oldat és az antiszolvens két külön, egymással szemben álló csövön keresztül áramlik nagy sebességgel. A kis térfogatú keverési térben az oldatok találkoznak, ahol nagy intenzitású mikrokeverés jön létre, homogén és nagy szuper-

szaturáció jelentkezik a nukleáció megindulása előtt, így elérhető a szűk szemcseméret-eloszlású, kis átlagos szemcseméretű termék előállítás. A szemcseméret-eloszlás és a kristály habitus befolyásolható a kristályosítási paraméterek változtatásával, mint például az áramlási sebesség, hőmérséklet vagy az utókeverési idő módosításával. A pillanatszerű, gyors kristályosítási folyamat következtében viszont a kristályok morfológiája nehezen befolyásolható [17-19].

A glicin a legegyszerűbb kémiai szerkezetű aminosav. Jellemzően gyors kristálynövekedéssel nagy méretű kristályokban kristályosodik, így különösen jól alkalmazható a habitus módosító és szemcseméret csökkentő eljárások hatékonyságának modellezésére. A glicinnek standard körülmények között három polimorf módosulata ismert:  $\alpha$ -,  $\beta$ - és  $\gamma$ -forma. A módosulatok megjelenését befolyásolják a különböző kristályosítási paraméterek, mint pl. az oldószer és az antiszolvens minősége és aránya, a hőmérséklet, a különböző koncentrációjú aditívek jelenléte. Vizes közegből spontán nukleációval képződő fő polimorfja az  $\alpha$ -glicin. A kristályszerkezete monoklin (tércsoport:  $P2_1/n$ ) és normál körülmények között ez a forma metastabil. A  $\beta$ -glicin a legkevésbé stabil módosulat, bizonyos idő elteltével átalakul  $\alpha$ -polimorffá, kristályszerkezete szintén monoklin (tércsoport:  $P2_1$ ). Megjelenését elősegíti az etanol és metanol jelenléte vizes közegben. Termodinamikailag a  $\gamma$ -glicin a legstabilabb polimorf forma standard körülmények között, melynek kristályszerkezete trigonális (tércsoport:  $P3_1$ ). Azonban az  $\alpha$ -glicin gyakrabban fordul elő vizes közegben, és nem alakul át ezen körülmények között  $\gamma$ -formává [20-22].

Korábbi vizsgálatainkban glicin kristályosításánál alkalmaztuk az impinging jet módszert és szemcseméret csökkentő hatását összehasonlítottuk a konvencionális kristályosítási eljárásokkal szemben. Megállapítottuk, hogy a hűtéses, az antiszolvens, illetve a reverz antiszolvens módszerekhez képest is több mint egy nagyságrendnyi szemcseméret csökkentést eredményezett az új módszer, megfelelő szemcseméret-eloszlás és maradék oldószer-tartalom mellett [23]. Továbbá megfelelő koncentrációjú kálium-klorid aditív alkalmazásával elérhető a szemcsék kerekdedségének javítása, így közel szférikus szemcsék állíthatók elő alacsony maradék kálium-tartalom és stabil polimorf forma mellett [24].

Jelen munkánkban egy saját fejlesztésű impinging jet eszköz folyamatos kristályosítási eljárásban való alkalmazhatóságát vizsgáltuk nagy térfo-

gató oldatok felhasználásával, additív jelenlétében. Célunk volt, hogy a módszer biztosítson megfelelő kitermelést, reprodukálható, gyors és pontos legyen. A korábbi vizsgálataink alapján optimalizált kristályosítási paramétereket alkalmaztuk glicin modell anyag esetében, és összehasonlítottuk a termék fizikai-kémiai tulajdonságait a szokásos eljárás eredményeivel.

## 2. Anyagok és vizsgálati módszerek

### 2.1. Anyagok

Munkánk során a glicint, mint modell anyagot alkalmaztuk, melyet a VWR forgalmaz (Leuven, Belgium). Az antiszolvensként használt 96%-os etanol szintén a VWR terméke. Az additívként alkalmazott kálium-kloridot a Scharlau forgalmazza (Barcelona, Spanyolország). Oldószerként Ph. Hg. VIII. minőségű tisztított vizet használtunk.

### 2.2. Impinging jet kristályosítás

Az impinging jet egység külső elemként (non-submerged) volt alkalmazva a duplafalú, kerekített aljú Schmizo kristályosító reaktorral (Schmizo AG, Oftringen, Svájc), amelyben a folyamatos keverést egy IKA Eurostar digitális motorral meghajtott anker-típusú keverő biztosította 250 rpm fordulatszámmal (IKA-Werke GmbH & Co., Staufen, Németország). A folyadékok adagolását két azonos típusú kalibrált perisztaltikus pumpa végezte (Rollpump Type 5198, MTA Kutesz, Budapest, Magyarország). A 200 ppm KCl additívet tartalmazó telített glicin oldat és a 96%-os etanol állandó sebességgel (4,06 m/s) áramlott, 1:1 arányban az adott átmérőjű csöveken keresztül az impinging jet elem keverő terébe [24]. A kísérleteket állandó hőmérsékleten, 25 °C-on végeztük, amelyet Julabo F32 (Julabo GmbH, Seelbach, Németország) kriotermostáttal biztosítottunk, Julabo EasyTemp 2.3e software vezérlésével. A folyamatos kristályosítás során keletkezett szuszpenzió szűrése szűrőnucson folyamatosan történt, ennek során percenként különítettünk el a nedves kristály frak-

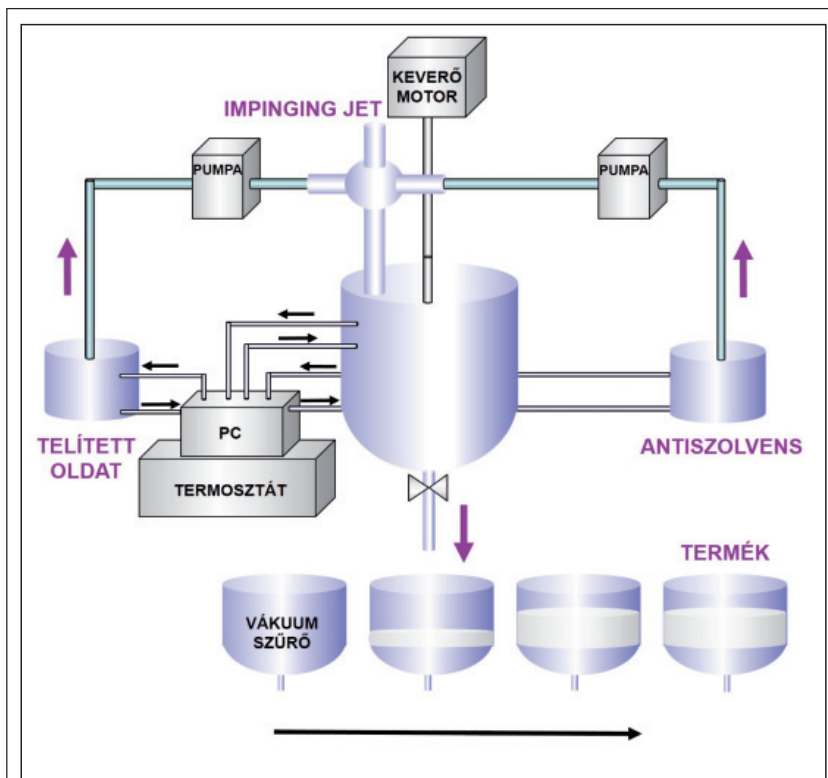
ciókat. A minták 40 °C-on, 24 óráig történő vákuum szárítása után zárt edényekben voltak tárolva. A teljes berendezés felépítése az **1. ábrán** látható.

### 2.3. Termékek analitikai vizsgálatai

#### 2.3.1. Kristály habitus és szemcseméret-eloszlás vizsgálata

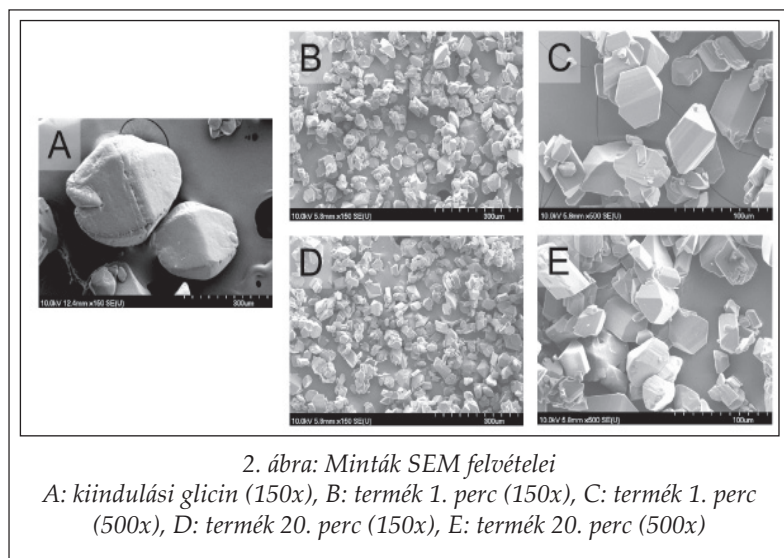
A kristályosított termékek kerekdedségének és szemcseméretének vizsgálatát LEICA fénymikroszkópos képanalizátor (Leica LEICA Q500MC, LEICA Cambridge Ltd., Cambridge, UK), valamint pásztázó elektronmikroszkóp (SEM, Hitachi S-4700, Hitachi Scientific Ltd., Tokyo, Japán) segítségével végeztük. A SEM minták felületét arany-palládium bevonattal láttuk el a megfelelő elektromos vezetőképesség biztosítása céljából, Bio-Rad SC 502 készülék (VG Microtech, Uckfield, UK) alkalmazásával.

A minták szemcseméret-eloszlását Malvern Mastersizer 2000 lézerdiffrakciós szemcseméret analízáló berendezéssel (Malvern Instruments Ltd., Malvern, UK) határoztuk meg, száraz módszerrel Scirocco száraz poradagoló segítségével. Két párhuzamos mérést alkalmaztunk minden minta esetében, a táblázatok az átlag értékeket tartalmazták.



1. ábra: A saját fejlesztésű impinging jet kristályosítási rendszer sematikus felépítése





### 2.3.2. Polimorfia vizsgálata

A termékek polimorfiját porröntgen (XRPD) készülék és differenciáló pásztázó kaloriméter (DSC) segítségével vizsgáltuk. Az XRPD mérésekhez Bruker D8 Advance diffraktométert (Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, Németország) alkalmaztunk. A vizsgálatok fő paraméterei a következők voltak: szögteromány:  $3^{\circ}$ - $40^{\circ}$  2-Theta; lépésköz:  $0,01^{\circ}$ . A kristályosított termékek diffraktogramjait a Cambridge Szerkezeti Adatbázis adataival hasonlítottuk össze (Cambridge Crystallographic Data Centre, CCDC, Cambridge, UK).

A DSC analízis Mettler Toledo DSC 821<sup>e</sup> (Mettler-Toledo AG, Greifensee, Svájc) berendezéssel történt. Az adatok értékelését STAR<sup>e</sup> ver. 9.30 software-rel végeztük. A vizsgálatok paraméterei: hőmérsékleti tartomány:  $25$ - $300^{\circ}\text{C}$ ; fűtési sebesség:  $10^{\circ}\text{C}/\text{perc}$ .

### 2.3.3. Szennyezők vizsgálata

A minták maradék oldószer-tartalmának meghatározása headspace gázkromatográfiás módszerrel történt, vizsgálatainkat Varian CP-3800 gázkromatográf (Varian, Inc., Walnut Creek, CA, USA) végeztük, DB-624 kapilláris oszlopon ( $60\text{ m} \times 0,25\text{ mm} \times 1,4\text{ }\mu\text{m}$ , nominal) kiegészítve Tekmar Dohrmann 7000 headspace automatikus mintavevővel és lángionizáló detektorral.

A kristályosítási additívként alkalmazott kálium maradék koncentrációjának pontos mérésére Perkin Elmer 4100 ZL (Überlingen, Németország) atomabszorpciós lángspektrométert alkalmaztunk (FAAS), deutérium háttér korrekciós rendszerrel és levegő-acetilén láng alkalmazásával.

## 3. Eredmények értékelése

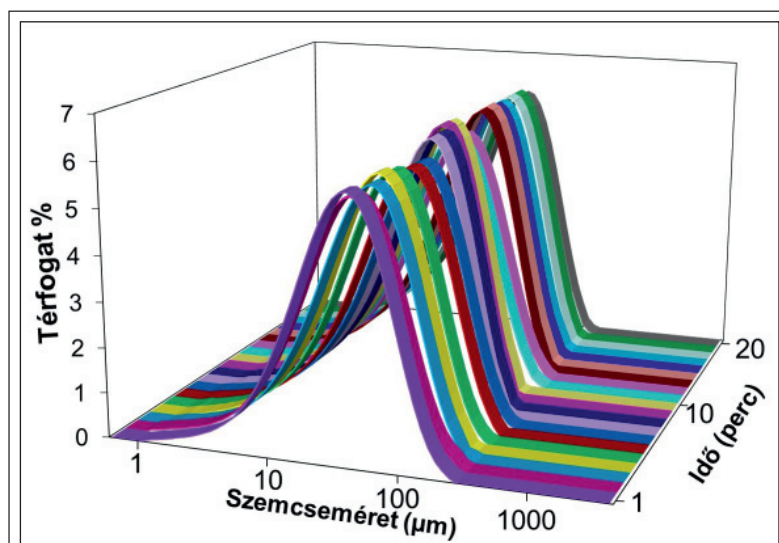
### 3.1. Kristály habitus és szemcseméret-eloszlás

Az impinging jet antiszolvens kristályosítás során megnövelt térfogattal ( $1000$ - $1000\text{ ml}$ ) végeztük el kísérleteinket, a kristályosító reaktorban utókeverés nélkül folyamatosan történt a szuszpenzió továbbhaladása a szűrőbe, ahol percenként történt a mintavétel. Egy kristályosítási kísérlet időtartama  $20$  perc volt, a megadott paraméterekkel  $3$  párhuzamos mérést végeztünk. A továbbiakban az eredmények átlagértékeit mutatjuk be.

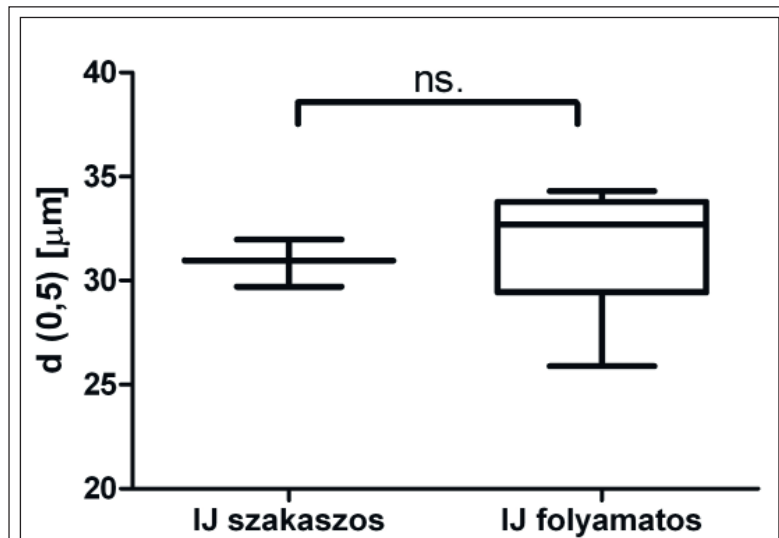
A SEM felvételeken látható, hogy a kiindulási anyag lekerekített oldalú, nagy, izodimenziós szemcsékből áll, ezzel szemben az impinging jet kristályosított termékek szemcsemérete jelentősen csökkent, alakja bipiramidális, felszíne sima. A gyors kristályosítási eljárásból adódóan az élek és csúcsok nincsenek lekerekedve. Ezek a tulajdonságok biztosítják, hogy a kristályok egyedi szemcsé-

I. táblázat  
Kristályosított minták szemcseméret-eloszlása

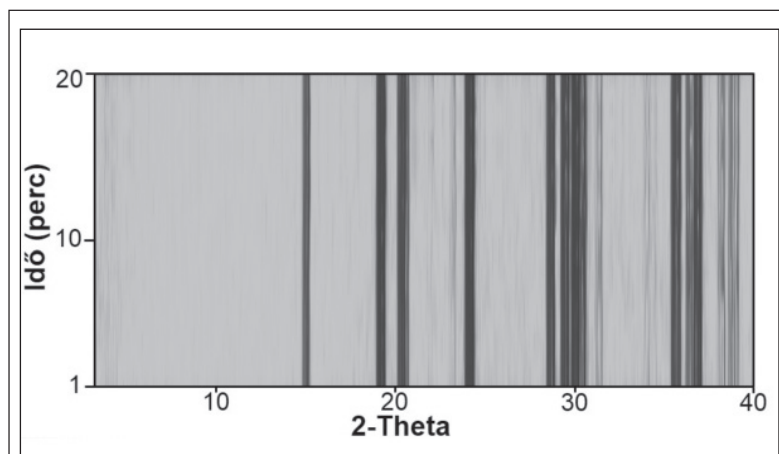
Minta [perc]	d (0,1) [ $\mu\text{m}$ ]	d (0,5) [ $\mu\text{m}$ ]	d (0,9) [ $\mu\text{m}$ ]
1.	8,524	27,934	70,382
2.	7,701	25,899	68,285
3.	8,520	29,278	74,356
4.	8,360	28,265	69,346
5.	8,758	29,969	75,320
6.	9,292	33,190	82,260
7.	9,577	34,313	84,812
8.	9,657	33,825	77,717
9.	9,674	34,066	78,151
10.	8,990	30,854	70,155
11.	8,864	30,308	69,338
12.	8,567	29,334	72,748
13.	8,626	29,748	74,385
14.	9,605	34,028	77,861
15.	9,627	33,880	77,352
16.	9,259	32,922	76,072
17.	9,197	32,470	75,244
18.	9,367	33,379	76,586
19.	9,417	33,622	77,036
20.	9,358	33,719	78,712
Átlag	9,047	31,550	75,306
Szórás	0,54	2,54	4,35
Relatív szórás	0,06	0,08	0,06



3. ábra: Impinging jet kristályosított termékek szemcseméret-eloszlása



4. ábra: Átlagos szemcseméret összehasonlítása a szakaszos kristályosítási eljárás termékeivel



5. ábra: A termékek kétdimenziós XRPD diffraktogramjai

ket alkotnak, aggregációra kevésbé hajlamosak. A 2. ábrán a kiindulási anyag és a folyamatos kristályosítás során az első és a huszadik percben vett minták SEM felvételei láthatóak, különböző nagyítással készítve. A képek alapján megfigyelhető, hogy nem történt jelentős változás a kristály morfológiában a kristályosítás teljes időtartama alatt.

A kristályosított minták mikrometriai adatait az I. táblázatban foglaltuk össze. Feltüntettük a 20-20 minta szemcseméret analízisére vonatkozó  $d(0,1)$ ,  $d(0,5)$  és  $d(0,9)$  értékeket, átlagot, szórást és relatív szórást számoltunk. Az alacsony szórásértékek azt igazolják, hogy a kristályosítási folyamat során nem változnak jelentősen az említett paraméterek.

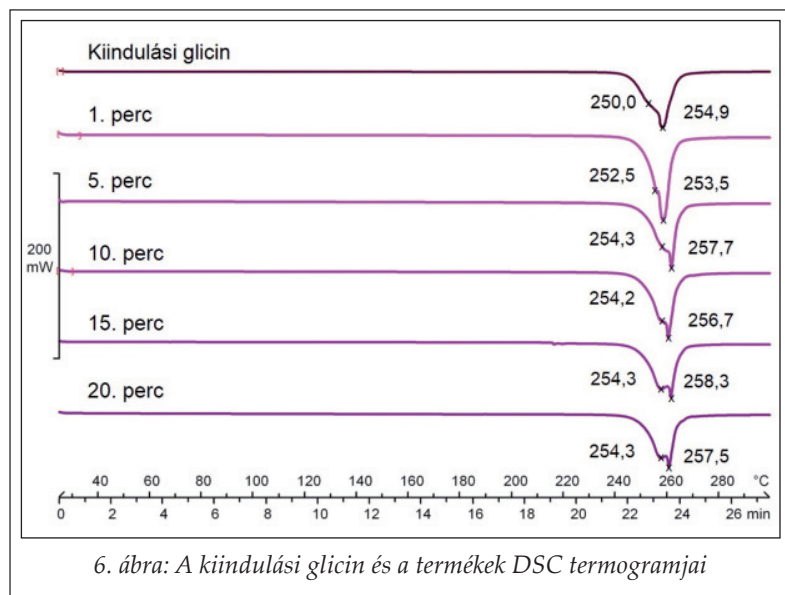
A szemcseméret-eloszlási görbék alapján kijelenthető, hogy a 20 minta mindegyike monodiszperz eloszlást mutat, az állandó kristályosítási körülményeknek köszönhetően az eloszlás lefutása is azonos (3. ábra).

A korábbi szakaszos eljárás 52-62% kitermelési százalékot eredményezett, amelyhez képest növekedés volt tapasztalható, hiszen a folyamatos módszerrel 64-70%-ra emelkedett a kitermelés értéke. A keletkezett glicin szuszpenzió teljes mennyisége a szűrőfelületre jutott, így elkerülhető volt a műveletek közötti anyagvesztés. A folyamat során az impinging jet elem elzáródása, illetve egyéb működési nehézség nem volt megfigyelhető.

A szakaszos és folyamatos módszerrel előállított minták átlagos szemcseméret különbségét statisztikai szoftverrel, kétmintás t-próba segítségével hasonlítottuk össze (GraphPad Prism 5, GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA), amely alapján megállapítottuk, hogy a szakaszos (29,707-31,967  $\mu\text{m}$ ) és a folyamatos (25,899-34,313  $\mu\text{m}$ ) módszer termékei között nincs szignifikáns különbség (4. ábra).

### 3.2. Polimorfia

A kiindulási anyag és a kristályosított termékek kristályszerkezetét XRPD



6. ábra: A kiindulási glicin és a termékek DSC termogramjai

berendezéssel vizsgáltuk, és az eredményeket a Cambridge Szerkezeti Adatbázis diffraktogramjaihoz hasonlítottuk. A mérések alapján mind a kiindulási glicin, mind a termékek kristályformája a leggyakrabban előforduló  $\alpha$ -polimorf volt. A kristályosítási folyamat során nem tapasztaltunk a polimorfiában eltérést. Eredményeinket az 5. ábrán szemléltettjük.

Korábbi vizsgálataink során megállapítottuk, hogy a DSC termoanalitikai módszer érzékenyebb az instabil  $\beta$ -glicin jelenlétére [24]. Ennél az analitikai eljárásnál a  $\beta$ -formára jellemző, 251 °C-nál jelentkező csúcs már kis (5% alatti) mennyiségben is megjelenik, amely az  $\alpha$ -glicin 254 °C-os endoterm csúcsához kapcsolódva, kis vállként jelentkezik, ezért pontos mennyisége nem határozható meg. A porrántgen vizsgálatok során ez a mennyiség még nem detektálható. Ezek alapján már a kiindulási glicin is tartalmazott kis mennyiségben  $\beta$ -polimorfot. A kristályosított termékekben ugyancsak megfigyelhető volt az  $\alpha$ - és  $\beta$ -forma keverékének megjelenése, a kristályosítás folyamatának előrehaladásával a  $\beta$ -glicin mennyisége kis mértékben növekedett. A növekedés oka feltehetőleg a kezdeti  $\beta$ -polimorf jelenléte, amely indukálta az instabil forma megjelenését (6. ábra).

### 3.3. Maradék oldószer- és maradék kálium-tartalom

A headspace gázkromatográfiás mérések alapján meghatároztuk a termékek maradék oldószer-tartalmát. A gyors kristályosítási folyamat következtében előfordulhat, hogy a kristálynövekedés során oldószer zárványok keletkeznek a szemcsékben, így fontos a pontos meghatározásuk. Az eta-

nol az ICH Q3C (R5) irányelv szerint a 3. csoportba tartozik, a maximális értéke 5000 ppm lehet [25]. A termékekben 38 ppm és 80 ppm közötti maradék etanol koncentráció volt mérhető, így ez megfelelt az előírt követelményeknek.

A habitus javítása céljából alkalmazott kálium mennyiségét a termékekben FAAS mérések alapján határoztuk meg. A maradék kálium koncentrációja 22-48 ppm közé esett a mintákban, amely nem jelent nagy mértékű szennyezettséget.

## 4. Összefoglalás

A fejlesztett impinging jet antiszolvens kristályosítási módszer glicin modell anyag esetében alkalmasnak bizonyult a folyamatos kristályosítás kivitelezésére. A módszer reprodukálható és pontos, valamint rövid idő alatt magas kitermeléssel, jó minőségű termék állítható elő. A korábbi, szakaszos kristályosítás során optimalizált paraméterek jól alkalmazhatóak a folyamatos technológia esetén is, hiszen a termékek fizikai-kémiai tulajdonságai nem térnek el szignifikánsan a szakaszos módszer mintáihoz képest. A kapott kristályok átlagos szemcsemérete (31,55  $\mu\text{m}$ ) szignifikánsan csökkent a kiindulási anyaghoz (680,69  $\mu\text{m}$ ) képest, megfelelő kerekdedség, stabil polimorf módosulat, alacsony maradék oldószer- és kristályosítási additív (kálium) tartalom mellett. Összegezve, a szakaszos kristályosítási módszerek folyamatos technológiává történő konvertálásával elérhető a magasabb kitermelési százalék, valamint az előállításához szükséges idő jelentős csökkentése, a termék fizikai-kémiai tulajdonságainak változása nélkül.

## Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak Ambrus Ritának a pásztázó elektronmikroszkópos felvételek elkészítéséért, és Szakonyi Gerdának az atomabszorpciós lángspektrométer használatában nyújtott segítségért.

## IRODALOM

1. Acevedo, D., Peña, R., Yang, Y., Barton, A., Firth, P., K. Nagy, Z. K.: Chem. Eng. Process. 108, 212–219 (2016).
2. Plumb, K.: Chem. Eng. Res. Des. 83, 730–738 (2005).
3. Gerogiorgis, D. I., Barton, P. I.: Steady-state optimization of a continuous pharmaceutical process. 10th In-

- ternational Symposium on Process Systems Engineering (2005) 927–932
4. Quon, J. L., Zhang, H., Alvarez, A., Evans, J., Myerson, A. S., Trout, B. L.: *Cryst. Growth Des.* 12, 3036–3044 (2012).
  5. Lawton, E. S., Steele, G., Shering, P.: *Org. Process Res. Dev.* 13, 1357–1363 (2009).
  6. Liu, W., Ma, C. Y., Xue, Z., Wang: *Procedia Eng.* 102, 499–507 (2015).
  7. Liu, W., Ma, C. Y., Liu, J. J., Zhang, Y., Wang, X. Z.: *AIChE J.* 63, 967–974 (2017).
  8. Su, Q., Nagy, K. Z., Rielly, C. D.: *Chem. Eng. Process.* 89, 41–53 (2015).
  9. Farkas Béla, Révész Pirooska: *Kristályosítástól a tabletázásig*. Universitas Szeged Kiadó, Szeged, 2007. 13–17. old.
  10. Furuta, M., Mukai, K., Cork, D., Mae, K.: *Chem. Eng. Process.* 102, 210–218 (2016).
  11. Tamura, H., Kadota, K., Shirakawa, Y., Tozuka Y., Shimosaka, A., Hidaka, J.: *Adv. Powder Technol.* 25, 847–852 (2014).
  12. Hassan, M. S., Lau, R.: *Int. J. Pharm.* 413, 93–102 (2011).
  13. Variankaval, N., Cote S. A., Doherty, M. F.: *AIChE J.* 54(7), 1682–1688 (2008).
  14. Tobler, D. J., Rodriguez Blanco, J.D., Dideriksen, Sand, K. K., Bovet, N., Benning, L. G., Stipp, S. L. S.: *Procedia Earth and Planetary Science* 10, 143–148 (2014).
  15. Yang, X., Lu, J., Wang, X.-J., Ching, C.-B.: *J. Cryst. Growth* 310, 604–611 (2008).
  16. Sekar, C., Parimaladevi, R.: *Spectrochimica Acta Part A* 74, 1160–1164 (2009).
  17. Midler, M., Paul, E. L., Whittington, E. F., Futran, M., Liu, P. D., Hsu, J., Pan, S. H.: *Patent US 5 314 506* (1994).
  18. Woo, X.Y., Tan, R. B.H., Braatz, R. D.: *Cryst. Growth Des.* 9, 156–164 (2009).
  19. Jiang, M., Li, Y.-E. D., Tung, H.-H., Braatz, R. D.: *Chem. Eng. Process.* 97, 242–247 (2015).
  20. Bakar, A. M. R., Nagy, Z. K., Saleemi, A. N., Rielly, C. D.: *Cryst. Growth Des.* 9(3), 1378–1384 (2009).
  21. Boldyreva, E. V.; Drebuschak, V. A.; Drebuschak, T. N.; Paukov, I. E.; Kovalevskaya, Y. A.; Shutova, E. S.: *J. Therm. Anal. Calorim.* 73, 409–418 (2003).
  22. Weissbuch, I., Torbeev, Yu. V., Leiserowitz, L., Lahav, M.: *Angew. Chem.* 117, 3290–3293 (2005).
  23. Tari, T., Fekete, Z., Szabó-Révész, P., Aigner, Z.: *Int. J. Pharm.* 478, 96–102 (2015).
  24. Tari, T., Ambrus, R., Szakonyi, G., Madarász, D., Froberg, P., Csoka, I., Szabó-Révész, P., Ulrich, Joachim, Aigner, Z.: *Chem. Eng. Technol.* 40(7), 1–10 (2017).
  25. International Conference on Harmonisation: ICH guideline Q3C(R5) on impurities: Guideline for residual solvents, EMA/CHMP/ICH/82260/2006 Committee for Human Medicinal Products (2015).

Érkezett: 2017. június 19.